

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-86867

⑮ Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成3年(1991)4月11日

C 07 D 233/90
239/06
243/04
245/02

A 8412-4C
6529-4C
8412-4C
8412-4C

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全9頁)

⑭ 発明の名称 含窒素複素環化合物

⑰ 特 願 平2-168795

⑱ 出 願 平2(1990)6月26日

優先権主張 ⑳ 平1(1989)6月26日㉑ 日本(JP)㉒ 特願 平1-163482

⑳ 発 明 者 松 村 興 一 大阪府茨木市寺田町12番9号

㉑ 発 明 者 真 野 光 彦 兵庫県川西市鶯が丘18番地の11

㉒ 発 明 者 西 村 立 雄 大阪府豊中市宮山町4丁目16番5号

㉓ 発 明 者 杉 山 良 雄 兵庫県高砂市伊保3丁目18番3号

㉔ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号

㉕ 代 理 人 弁理士 青山 葆 外1名

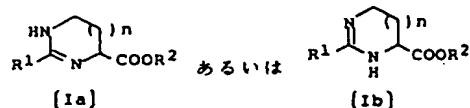
明 細 書

1. 発明の名称

含窒素複素環化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式 I



(式中、R¹は水素、C₁～₁₀のアルキル基、アリール基、アラルキル基または複素環基を表わし、R²は水素またはC₁～₁₀のアルキル基を表わし、nは0～3の整数を表わす。ただし、nが1でR¹が水素またはメチルのとき、R¹はC₁～₁₀のアルキル基を表わす。)で示される含窒素複素環化合物またはその塩。

(2) 光学活性体である請求項(1)の化合物またはその塩。

(3) S-活性体である請求項(2)の化合物またはその塩。

(4) R-活性体である請求項(2)の化合物またはその塩。

はその塩。

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は医薬、農薬あるいは液晶などの有機エレクトロニクス材料等の合成中間体として有用な新規含窒素複素環化合物および該化合物の光学活性体に関する。

<従来の技術>

エクトイン(1,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリジンカルボン酸または3,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリジンカルボン酸)が浸透圧調節作用を有することはトレーパー(Trüper)[ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・バイオケミストリー(Eur. J. Biochem.), 149, 135(1985)]あるいは高野[日本発酵工学会大会プログラム, p193(1988)]によって報告されているが、合成法に関しては、未だ報告されていない。一方、1,4,5,6-テトラヒドロ-4-ピリジンカルボン酸は、ホルムアミジン酢酸塩とDL-2,4-

ジアミノ酪酸とを希エタノール中で反応させることにより合成する方法がブラウン(BROWN)[ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー(J. Chem. Soc.), 1962, 4039]により報告されている。

しかしながら、上記文献には本願発明の化合物は包含されていない。更に、光学活性体の合成についての知見は未だ知られていない。

〈発明が解決しようとする課題〉

本発明は、エクトインに近縁な医薬、農薬あるいは液晶などの有機エレクトロニクス材料等の合成中間体として有用な新規含窒素複素環化合物および該化合物の光学活性体を提供することである。

〈課題を解決するための手段〉

本発明は、一般式 I



(式中、R¹は水素、C₁～₁₀のアルキル基、アリール基、アラルキル基または複素環基を表わし、

は所望により、C₁～₁₀のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシル)、C₁～₁₀のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、プロパルギルオキシ)、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、NR³R⁴(R³およびR⁴は同一または異なって、水素またはC₁～₁₀のアルキル基を表す)の1つ以上の基で置換されていてもよい。アラルキル基としては、アリール部分が上記のようなアリール基、アルキル部分がC₁～₁₀のものが挙げられる。R¹で表わされる複素環基としては、窒素、酸素、硫黄から選ばれる1個または2個の異項原子を有する5または6員の飽和または不飽和複素環基、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピラン、ピリミジン、ピリダジン、ピラチンおよびこれらの水素付加体から選ばれる複素環の基が挙げられ、これらの基は所望により、C₁～₁₀のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、

R¹は水素またはC₁～₁₀のアルキル基を表わし、nは0～3の整数を表わす。ただし、nが1でR¹が水素またはメチルのとき、R¹はC₁～₁₀のアルキル基を表わす。)で示される含窒素複素環化合物またはその塩を提供するものである。一般式 I の化合物は共鳴構造を有しており、IaあるいはIbの構造式で表わすことができる。本明細書では、以下、便宜上Iaの構造式を用いるが、当然Ibの構造をも包含する。

化合物 I におけるR¹で表わされるC₁～₁₀のアルキル基は直鎖状、分枝状いずれのものでもよく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、オクチル、デシル、ドデシル、オクタデシルが挙げられ、所望により、これらはハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい(例、ハロメチル、ヒドロキシメチル)。また、アリール基としてはC₆～₁₀のアリール基、例えば、フェニル、ナフチル、ピフェニルが挙げられ、これら

ヘキシル)、C₁～₁₀のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ)、C₁～₁₀のアルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ)、C₆～₁₀のアリール基(例、フェニル、トリル、キシリル、トリメチルフェニル)、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、メルカプト、ハロゲン(例、塩素、臭素、ヨウ素)、COOR⁵(R⁵は水素またはC₁～₁₀のアルキル基)、NR⁶R⁷(R⁶およびR⁷は同一または異なって、各々、水素またはC₁～₁₀のアルキル基を表わす)の1つ以上の基で置換されていてもよい。

R²で表わされるC₁～₁₀のアルキル基としては、直鎖または分枝状いずれのものでもよく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルが挙げられる。

nは、好ましくは、0～2である。

化合物 I はその環に塩基性の窒素原子を有し、

塩酸、硫酸、臭化水素酸などの無機酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸と塩を形成する。また、化合物Ⅰにおいて、R⁹が水素の場合、ナトリウムやカリウムのごときアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムのごときアルカリ土類金属との塩やアンモニウム塩等を形成する。これらも本発明に包含される。

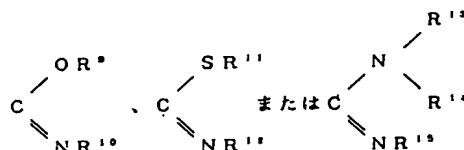
また、化合物Ⅰは環の4位に不斉中心を有し、光学活性体として存在しうる。本発明は、分割された光学活性体、それらの混合物を含め、いずれの光学活性体も包含する。

本発明の化合物Ⅰは一般式Ⅱ



[Ⅱ]

(式中、R⁹は上記R¹と同義を表わし、XはC≡N、

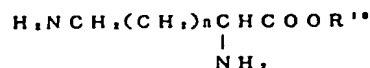


プロピオンイミダート、エチル プロピオンイミダート、メチル ヘキサニイミダート、メチル ノナデカンイミダート、メチル ピリジンカルボキシイミダートなどのイミド酸エステル類またはプロピオンアミジン、ヘキサニアミジン、ノナデカンアミジンなどのアミジン類またはその塩が挙げられる。上記イミド酸エステル類およびアミジン類はニトリル化合物、オルトエステル化合物、アミド化合物あるいはイミド酸エステル類から公知の方法で容易に誘導することができ、誘導した化合物を単離することなく反応に用いることもできる。

一般式Ⅲで示される化合物としては2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチンなどのアミノ酸類、2,3-ジアミノプロピオン酸エチル、2,4-ジアミノ酪酸メチル、2,4-ジアミノ酪酸ブチル、オルニチンメチルエステル、オルニチンエチルエステルなどのアミノ酸エステル類またはその塩が挙げられる。

一般式ⅡおよびⅢの塩としては塩酸、硫酸、臭

素を表わし、R⁹およびR¹¹はそれぞれC₁~のアルキル基を表わし、R¹⁰、R¹²、R¹³、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ水素またはC₁~のアルキル基を表わす)で示される化合物またはこれらの塩を一般式Ⅲ



[Ⅲ]

(式中、R¹⁶は水素またはC₁~のアルキル基を表わし、nは上記と同義を表わす)で示される化合物またはその塩を直接反応させるか、溶媒中または塩基の存在下に溶媒中で反応させることにより製造することができる。

上記C₁~のアルキル基としては、直鎖または分枝状のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルが挙げられる。

一般式Ⅱで示される化合物としては、プロピオンニトリル、ブチロニトリル、ヘキサニトリル、ノナデカンニトリルなどのニトリル類、メチル

化水素酸などの無機酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸の塩を用いることができる。

溶媒としては、水、メタノール、エタノールなどのアルコール類、酢酸、プロピオン酸などの有機酸類を単独あるいは混合して用いることができる。また、塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどの無機塩基、トリエチルアミンなどの有機塩基を用いることができ、それらの使用量は一般式ⅡおよびⅢの塩を中和する量で十分である。反応温度は-50~250℃、好ましくは0~150℃である。

本発明の化合物Ⅰの光学活性体は、一般式Ⅲで示される化合物またはその塩の光学活性体を用い、必要量の塩基の存在下に0~100℃で反応させることにより製造することができる。

一般式Ⅱで示される化合物またはその塩は一般式Ⅲで示される化合物またはその塩に対して通常

特開平3-86867(4)

1～100当量を用いて行われるが、大過剰を用いてもさしつかえない。生成物はカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法によって分離、精製することができる。

〈実施例〉

以下、本発明を実施例により、さらに詳しく説明する。

実施例1

2-エチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-4-ピリミジンカルボン酸

メタノール30mlに、メチル プロピオンイミダート塩酸塩2.47gおよび2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩1.91gを加え、かきまぜながら室温で1N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液40mlを加え、8時間加熱還流した。反応液を濃縮した後、少量の水に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー(メルク社製シリカゲルNr. 7735 60g、95%含水アセトン溶媒)に付した後、95%含水アセトン500ml、80%含水アセトン500ml、75%含水アセトン500

1,4,5,6-テトラヒドロ-2-オクチル-4-ピリミジンカルボン酸

メタノール30mlに、メチル ノニルイミダート塩酸塩4.15gおよび2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩3.82gを加え、かきまぜながら室温で1N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液60mlを加え、16時間加熱還流した。反応液を濃縮した後、少量の水に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー(メルク社製シリカゲルNr. 7735 120g、95%含水アセトン溶媒)に付した後、95%含水アセトン1000ml、90%含水アセトン500ml、85%含水アセトン500ml、および80%含水アセトン500mlを用いて溶出した。該当分画を減圧下で濃縮した後アセトン100mlを加え粉末化、上層を捨て再びアセトン100mlを加えてろ取乾燥し、無色粉末として表記化合物2.59gを得た。収率53%。

元素分析値： $C_{15}H_{22}N_2O_4 \cdot 0.4H_2O$ として、
計算値(%)： $C, 64.77; H, 10.37;$

$N, 11.62$

mlおよび70%含水アセトン500mlを用いて溶出した。該当分画を減圧下で濃縮した後アセトン150mlを加え粉末化、ろ取した。エーテルで洗浄後、乾燥し無色粉末として表記化合物1.41gを得た。収率90%。

元素分析値： $C_{15}H_{22}N_2O_4 \cdot 0.4H_2O$ として、
計算値(%)： $C, 53.58; H, 8.22;$

$N, 17.85$

実測値(%)： $C, 53.42; H, 8.16;$

$N, 17.70$

IRスペクトル(KBr) cm^{-1} : 1650, 1600, 1460, 1440, 1395, 1305, 1200, 1135, 1055

NMRスペクトル(D_2O , 内部標準3-(トリメチルシリル)プロピオン酸-2,2,3,3-d, ナトリウム塩(TMSPA)) δ : 1.25(3H, t, $J=7$ Hz), 2.13(2H, q, $J=6$ Hz), 2.55(2H, q, $J=7$ Hz), 3.07-3.67(2H, m), 4.08(1H, t, $J=6$ Hz)

実施例2

実測値(%)： $C, 64.50; H, 10.25;$

$N, 11.39$

IRスペクトル(KBr) cm^{-1} : 1640, 1610, 1460, 1440, 1395, 1305

NMRスペクトル(D_2O , TMSPA) δ : 0.96(3H, t, $J=6$ Hz), 1.2-2.1(12H, m), 2.34(2H, q, $J=6$ Hz), 2.77(2H, t, $J=7$ Hz), 3.6-4.0(2H, m), 4.47(1H, t, $J=6$ Hz)

実施例3

1,4,5,6-テトラヒドロ-2-オクタデシル-4-ピリミジンカルボン酸

メタノール30mlに、メチル ノナデシルイミダート塩酸塩3.48gおよび2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩1.91gを加え、かきまぜながら室温で1N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液30mlを加え、16時間加熱還流した。反応液を濃縮した後、混合溶媒(メタノール:塩化メチレン=1:1)に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー(メルク社製シリカゲルNr. 7735 120g、

メタノール:塩化メチレン=1:3の混合溶媒)に付した後、メタノール:塩化メチレン=1:3の混合溶媒1000ml、次いでメタノール:塩化メチレン=1:1の混合溶媒1000mlを用いて溶出した。該当分画を減圧下で濃縮した後アセトン100mlを加え粉末化、ろ取した。アセトン、メタノール及び水で洗浄した後、乾燥し無色粉末として表記化合物2.12gを得た。収率56%。

元素分析値: $C_{11}H_{11}N_2O_2 \cdot 0.3H_2O$ として、
計算値(%):C.71.57;H.11.64;

N.7.26

実測値(%):C.71.44;H.11.91;

N.7.12

IRスペクトル(KBr) cm^{-1} :1655,1620,1465,1375,1295

NMRスペクトル($CDCl_3$: CD_3OD =1:1, TMS) δ :0.89(3H,t,J=6Hz),1.1-1.9(32H,m),2.12(2H,q,J=6Hz),2.45(2H,t,J=7Hz),3.2-3.6(2H,m),3.92(1H,t,J=6Hz)

4-ピリミジンカルボン酸

メチル フェニルアセトイミダート塩酸塩、2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩及び1N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液を用いて、実施例2と同様にして表記化合物を無色結晶として得た。収率82%。融点300℃以上。

元素分析値: $C_{11}H_{11}N_2O_2 \cdot 0.4H_2O$ として、
計算値(%):C.63.92;H.6.62;

N.12.42

実測値(%):C.64.18;H.6.40;

N.12.33

IRスペクトル(KBr) cm^{-1} :1650,1625,1495,1435,1380,1310,1295,1180,1135,1065

NMRスペクトル(D_2O ,TMSPA) δ :2.34(2H,q,J=6Hz),3.4-4.0(2H,m),4.31(2H,s),4.49(1H,t,J=6Hz),8.17(5H,s)

実施例6

1,4,5,6-テトラヒドロ-2-(2-ビリジ

実施例4

1,4,5,6-テトラヒドロ-2-フェニル-4-ピリミジンカルボン酸

メチル ベンズイミダート塩酸塩、2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩及び1N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液を用いて、実施例2と同様にして表記化合物を得た。収率99%。

元素分析値: $C_{11}H_{11}N_2O_2 \cdot 0.4H_2O$ として、
計算値(%):C.66.46;H.6.30;

N.13.66

実測値(%):C.66.21;H.6.45;

N.13.39

IRスペクトル(KBr) cm^{-1} :1630,1605,1490,1440,1395,1305,1205

NMRスペクトル(D_2O ,TMSPA) δ :2.26(2H,q,J=6Hz),3.25-3.80(2H,m),4.28(1H,t,J=6Hz),7.4-7.9(5H,m)

実施例5

2-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロ-

ル)-4-ピリミジンカルボン酸

メタノール30mlに、メチル 2-ビリジンカルボキシイミダート2.72gおよび2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩3.82gを加え、かきまぜながら室温で1N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液40mlを加え、室温で48時間かきまぜた。反応液を濃縮した後、少量の水に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー(メルク社製シリカゲルNr.7735 120g,95%含水アセトン溶媒)に付した後、95%、90%、85%、80%、75%及び70%の含水アセトン各500mlを用いて溶出した。該当分画を減圧下で濃縮した後アセトン100mlを加え粉末化、上層を捨て再びアセトン100mlを加えてろ取乾燥し、無色粉末として表記化合物3.15gを得た。収率84%。融点:262-264℃。

元素分析値: $C_{10}H_{11}N_2O_2 \cdot 0.2H_2O$ として、
計算値(%):C.57.52;H.5.50;

N.20.12

実測値(%):C.57.37;H.5.62;

特開平3-86867(6)

N.19.85

IRスペクトル(KBr) cm^{-1} : 1660, 1620, 1590, 1460, 1430, 1380, 1310, 1200

NMRスペクトル(D_2O , TMS PA) δ :
2.31 (2H, q, $J = 6\text{ Hz}$), 3.35-3.95 (2H, m), 4.38 (1H, t, $J = 6\text{ Hz}$), 7.64-8.84 (4H, m)

実施例7

(+)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-1H-1,3-ジアゼピン-4-カルボン酸
メタノール60mlに、メチル アセトイミダート塩酸塩4.38gおよびL-オルニチン塩酸塩3.37gを加え、氷冷で激しくかきまぜながら1N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液60mlを滴下した。氷冷で10分間、室温で48時間かきまぜた。反応液を濃縮した後、少量の水に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー(メルク社製シリカゲルNr.7735 120g、95%含水アセトン溶媒)に付した後、95%、85%、

ノール)

実施例8

2-クロロメチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-4-ピリミジンカルボン酸
メタノール30mlに、エチル 2-クロロアセトイミダート塩酸塩1.90gおよび2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩1.91gを混合し、かきまぜながら室温で2N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液11mlを加え、室温で24時間かきまぜた。不溶物をろ去し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、80%アセトンで溶出した。溶出液を減圧下に濃縮後凍結乾燥した。残留物にエタノール20mlを加えて1時間加熱還流後アセトン80mlで希釈した。沈殿をろ取し、メタノール-エーテルから再結晶して無色粉末1.025gを得た。収率58%。

元素分析値: $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}_4$ として、
計算値(%): C, 40.81; H, 5.14;

N.15.86

実測値(%): C, 40.94; H, 5.19;

80%及び75%含水アセトン各500ml及び70%の含水アセトン1000mlを用いて溶出した。該当分画を減圧下で濃縮した後、再び同様のシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。該当分画を減圧下で濃縮し、アセトン100mlを加え粉末化、上層を捨て再びアセトン100mlを加えてろ取乾燥し、無色粉末として表記化合物0.46gを得た。収率15%。

元素分析値: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として、
計算値(%): C, 52.61; H, 7.82;

N.17.52

実測値(%): C, 52.33; H, 8.06;

N.17.50

IRスペクトル(KBr) cm^{-1} : 1620, 1460, 1425, 1380, 1345, 1325, 1260, 1120

NMRスペクトル(D_2O , TMS PA) δ : 1.3-2.6 (4H, m), 2.25 (3H, s), 3.20-3.85 (2H, m), 4.39 (1H, t, $J = 6\text{ Hz}$)

比旋光度: $[\alpha]_D^{20} = 84.7$ ($\text{C} = 1.0$, メタ

N.15.62

NMRスペクトル(D_2O , TMS PA) δ :

2.16 (2H, q, $J = 6\text{ Hz}$), 3.15-3.74 (2H, m), 4.12 (1H, t, $J = 5\text{ Hz}$), 4.48 (2H, s)

実施例9

2-ヒドロキシメチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-4-ピリミジンカルボン酸

エチル 2-クロロアセトイミダート塩酸塩3.16g、2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩1.91g、無水酢酸ナトリウム4.1gおよび酢酸50mlを混合し、120℃で20時間かきまぜた。不溶物をろ去し、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン-メタノールで溶出した。溶出液を減圧下に濃縮乾固し、残留物を90%エタノール-エーテルから再結晶して無色針状晶0.75gを得た。収率47%。

元素分析値: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ として、
計算値(%): C, 45.57; H, 6.37;

N.17.71

実測値(%):C,45.42;H,6.48;

N,17.54

NMRスペクトル(D₂O,TMSPA)δ:

2.17(2H,q,J=6Hz),3.10-3.70
(2H,m),4.12(1H,t,J=5Hz),4.47
(2H,s)

実施例10

2-(4-クロロフェニル)-1,4,5,6-テ
トラヒドロ-4-ピリミジンカルボン酸
エチル 4-クロロベンズイミダート塩酸塩
1.10g、2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩
0.955g、2N-ナトリウムメトキシド/メタ
ノール溶液7.5mlおよびメタノール30mlを
実施例8と同様に処理し、カラムクロマトグラフ
イーに付した。得られた溶出液を濃縮後アンパー
ライトIR-120B(H⁺)のカラムに吸着させ、
水で洗浄した。1Nアンモニア水で溶出し、減圧
下に濃縮した。残液を凍結乾燥し、得られた粉末
をメタノール-エーテルから再結晶して無色粉末

ライトIR-120B(H⁺)のカラムに吸着させ
た。水洗後1Nアンモニア水で溶出し、減圧下に
濃縮した。残液を凍結乾燥し、得られた粉末をメ
タノール-エーテルから再結晶して無色粉末
0.273gを得た。収率25%。

元素分析値:C₁₁H₁₁N₂O₅・0.1H₂Oとして、
計算値(%):C,59.51;H,5.54;

N,12.62

実測値(%):C,59.54;H,5.40;

N,12.62

NMRスペクトル(CD₃OD,TMS)δ:

2.23(2H,q-like),3.53(2H,t-like),
4.10(1H,t,J=5Hz),6.93(2H,d,J
=9Hz),7.62(2H,d,J=9Hz)

2)エチル 4-ヒドロキシベンズイミダート
塩酸塩1.01g、2,4-ジアミノ酪酸0.955
g、無水酢酸ナトリウム1.23gおよび酢酸50
mlを混合し、120℃で20時間かきまぜた。減
圧下に濃縮し、メタノールを加え不溶物をろ去し
た。減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマト

0.601gを得た。収率47%。

元素分析値:C₁₁H₁₁N₂O₅・H₂Oとして、
計算値(%):C,51.47;H,5.10;

N,10.91

実測値(%):C,51.26;H,4.76;

N,10.61

NMRスペクトル[(CD₃)₂SO,TMS]δ:

1.83-2.16(2H,br m),3.25-3.50
(2H,br m),3.79(1H,t,J=5Hz),
7.62(2H,d,J=9Hz),7.79(2H,d,J
=9Hz)

実施例11

2-(4-ヒドロキシフェニル)-1,4,5,6-
テトラヒドロ-4-ピリミジンカルボン酸
1)エチル 4-ヒドロキシベンズイミダート
塩酸塩1.01g、2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩
0.955gおよびメタノール30mlを混合し、
2N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液
7.5mlを加え、室温で15時間かきまぜた。減
圧下に濃縮乾固後、残留物を水に溶解しアンパー

グラフィーに付した。アセトン-メタノールで溶
出し、溶出液を減圧下に濃縮乾固した。メタノ
ール-エーテルから再結晶して無色粉末0.132g
を得た。収率12%。

実施例12

2-(4-プロパルギルオキシフェニル)-1,
4,5,6-テトラヒドロ-4-ピリミジンカルボ
ン酸
4-プロパルギルオキシベンズニトリル3.35
gをエタノール5mlおよびエーテル200mlに溶
解し、氷冷下塩化水素ガスを通じた。室温で3日
間放置した後、加熱還流下7時間かきまぜた。減
圧下に濃縮し、エタノール-エーテルから再結晶
してエチル 4-プロパルギルオキシベンズイミ
ダート塩酸塩の無色結晶3.73gを得た。

NMRスペクトル[(CD₃)₂SO,TMS]δ:

1.48(3H,t,J=7Hz),3.66(1H,t,J
=2Hz),4.63(2H,q,J=7Hz),4.98
(2H,d,J=2Hz),7.22(2H,d,J=9Hz),
8.18(2H,d,J=9Hz),11.2-12.1

(2 H, br)

エチル 4-プロパルギルオキシベンズイミダート塩酸塩 2.40g、2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩 1.91g、2N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 15ml およびメタノール 50ml を混合し、50℃で20時間かきまぜた。減圧下に濃縮乾固し、水に溶解後アンバーライト IR-120B(H⁺)のカラムに吸着させた。水洗後 1Nアンモニア水で溶出し、減圧下に濃縮した。残液を凍結乾燥し、得られた粉末をメタノールに溶解後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。アセトン-メタノールで溶出し、減圧下に濃縮乾固した。メタノール-エーテルから再結晶して無色粉末 0.97g を得た。収率 38%。

元素分析値: C₁₄H₁₄N₂O₄・0.3H₂O として、

計算値(%): C, 63.62; H, 5.59;

N, 10.60

実測値(%): C, 63.91; H, 5.83;

N, 10.24

NMRスペクトル[(CD₃)₂SO, TMS] δ:

実施例 14

2-クロロメチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-4-ピリミジンカルボン酸 エチル エステル塩酸塩

2-クロロメチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-4-ピリミジンカルボン酸 1.236g をエタノール 50ml に懸濁し、溶解するまで塩化水素ガスを通じた。密栓して2日間放置後、減圧下に濃縮乾固して褐色粉末 1.585g を得た。収率 94%。

元素分析値: C₈H₁₀ClN₂O₂・HCl・

0.25H₂O として、

計算値(%): C, 39.12; H, 5.95;

N, 11.41

実測値(%): C, 39.21; H, 5.93;

N, 11.30

NMRスペクトル[(CD₃)₂SO, TMS] δ:

1.24 (3H, t, J = 7 Hz), 1.90-2.20

(2H, br m), 2.98-3.77 (2H, br m),

4.20 (2H, q, J = 7 Hz), 4.40-4.65

1.80-2.20 (2H, br), 3.20-3.50

(2H, br), 3.62 (1H, t, J = 2 Hz), 3.76

(1H, t, J = 5 Hz), 4.91 (2H, d, J = 2 Hz),

7.14 (2H, d, J = 9 Hz), 7.75 (2H, d, J

= 9 Hz), 9.2-10.4 (1H, br)

実施例 13

1,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸 エチル エステル塩酸塩

1,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸 0.71g をエタノール 50ml に懸濁し、溶解するまで塩化水素ガスを通じた。密栓して2日間放置し、減圧下に濃縮乾固した。クロロホルムを加え、不溶物をろ去した。減圧下に濃縮乾固して褐色粘稠物を得た(定量的)。

NMRスペクトル(D₂O, TMS PA) δ:

1.30 (3H, t, J = 7 Hz), 2.24 (2H, q, J

= 6 Hz), 2.27 (3H, s), 3.13-3.74

(2H, m), 4.29 (2H, q, J = 7 Hz), 4.44

(1H, t-like)

(1H, br m), 4.60 (2H, s), 10.62 (1H, br s), 11.03 (1H, br s)

実施例 15

1,4,5,6-テトラヒドロ-2-オクタデシル-4-ピリミジンカルボン酸 メチル エステル塩酸塩

1,4,5,6-テトラヒドロ-2-オクタデシル-4-ピリミジンカルボン酸 0.761g をメタノール 20ml に懸濁し、氷冷下塩化水素ガスを15分間通じた。密栓して2日間放置し、次いで加熱還流下5時間かきまぜた。不溶物をろ去し、減圧下に濃縮乾固した。クロロホルムに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノールで溶出し、減圧下に濃縮乾固して無色粉末 0.57g を得た。収率 66%。

元素分析値: C₂₄H₃₈N₂O₂・HCl・0.7H₂O

として、

計算値(%): C, 64.97; H, 10.99;

N, 6.31

実測値(%): C, 65.02; H, 11.12;

N. 6.35

NMRスペクトル(CDCI₃, TMS)δ:

0.88(3H, t-like), 1.26[(30-32)H, s-like), 1.5-1.9[(4-2)H, br), 2.00-2.30(2H, br), 2.60-2.85(2H, br), 3.78(3H, s), 4.25-4.45(1H, br), 10.9-11.1(1H, br), 11.5-11.8(1H, br)

実施例16

2-メチル-4-イミダゾリンカルボン酸

メチル アセトイミダート塩酸塩1.1g、2,3-ジアミノプロピオン酸塩酸塩1.41gおよびメタノール60mlを混合し、2N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液10mlを加え、室温で20時間かきまぜた。

メチル アセトイミダート塩酸塩1.1gおよび2N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液5mlを追加し、室温で20時間かきまぜた。不溶物をろ過し、減圧下に濃縮した。水に溶解し、アンバーライト1R-120B(H⁺)のカラムに吸着

およびメタノール60mlを混合し、2N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液10mlを加え、室温で20時間かきまぜた。減圧下に濃縮乾固し、水を加えた。沈澱をろ取し、水洗後メタノール-エーテルから再結晶して無色結晶1.564gを得た。収率70%。

元素分析値: C₁₀H₈ClN₂O₂・H₂Oとして、

計算値(%): C, 49.50; H, 4.57;

N, 11.54

実測値(%): C, 49.23; H, 3.99;

N, 11.18

NMRスペクトル(CD₃OD, TMS)δ:

3.99-4.41(2H, m), 4.74(1H, dd, J = 9 Hz, 11 Hz), 7.64(2H, d, J = 9 Hz), 7.89(2H, d, J = 9 Hz)

<発明の効果>

本発明の化合物Iは医薬、農薬あるいは液晶などの合成中間体として有用である。

特許出願人 武田薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青山 隆 ほか1名

させた。水洗後1Nアンモニア水で溶出した。溶出液を減圧下に濃縮し、残液を凍結乾燥した。得られた粉末をメタノールに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。アセトン-メタノールで溶出し、溶出液を減圧下に濃縮乾固した。メタノール-アセトンから再結晶して無色結晶0.841gを得た。収率66%。

元素分析値: C₈H₈N₂O₂として、

計算値(%): C, 46.87; H, 6.29;

N, 21.86

実測値(%): C, 46.84; H, 6.44;

N, 21.77

NMRスペクトル(D₂O, TMS-PA)δ:

2.27(3H, s), 3.78-4.40(2H, m), 4.55-4.77(1H, m)

実施例17

2-(4-クロロフェニル)-4-イミダゾリンカルボン酸

エチル 4-クロロベンズイミダート塩酸塩2.2g、2,3-ジアミノプロピオン酸塩酸塩お